3H-Indole の研究 (第 3 報¹⁾) Acyl Chloride 付加体の転位反応 その 2高山和男,^{2a)} 原野一誠, 田口胤三^{2b)}九州大学薬学部²⁾Studies on 3H-Indole. III.¹⁾ Rearrangement of Acyl Chloride Adducts. (2)KAZUO YAKAYAMA,^{2a)} KAZUNOBU HARANO, and TANEZO TAGUCHI^{2b)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University²⁾

(Received August 20, 1973)

In connection with studies on pyrolysis of 3,3-disubstituted 1-acyl-indolin-2-ylpyridinium chloride,¹⁾ 2,3,3-trisubstituted 1-acyl-indolin-2-ylpyridinium chlorides (Ia—c) were analogously pyrolyzed in boiling pyridine. Of the compounds treated, only derivatives holding a methyl substituent at position 2 (Ib,c) underwent pyrolysis giving 3,3-disubstituted 1-(*p*-chlorobenzoyl)-2-methylene-indoline (IIb,c). During the isolation of IIb and IIc, 1-(*p*-chlorobenzoyl)-2,3-dimethyl-3-phenylindolin-2-ol (IVb) and 3-[2-(*p*-chlorobenzoyl-anilino)]-3-methyl-2-butanone (IIIc) were respectively found in the reaction mixture. The tautomeric character of these compounds (IVb and IIIc) existing in the indolin-2-ol and its ring opening structures in solution was discussed. Additionally, this report involves a correction of the product in the Friedel-Crafts reaction of 1-benzoyl-2-chloro-3,3-dimethylindoline with benzene reported by Leuchs.³⁾

前報¹⁾において 3,3-dimethyl-3H-indole-acyl chloride 付加体を過剰のピリジン中で加熱する場合の反応について報告したが、この場合 2 位に水素原子があるためピリジン塩酸塩の脱離をおこしつつ生成物を与える。そこで今回は 2 位に脱離する水素原子を有しない 2,3,3-トリ置換 3H-indole について同様に acyl chloride を付加し、それとピリジンの反応においてできるピリジニウム塩の熱分解反応を試みることにし、3,3-dimethyl-2-phenyl, 2,3-dimethyl-3-phenyl および 2,3,3-trimethyl-3H-indole に対する *p*-chlorobenzoyl chloride 付加体についてピリジン中での熱分解反応を行なった。

Table I には反応条件と生成物の収率を、Table II には生成物の物理恒数を示す。そのうちで 3,3-dimethyl-2-phenyl-3H-indole は *p*-chlorobenzoyl chloride が付加しなかったため、両者をピリジン中でまぜ熱分解にかけてみたが付加体より誘導されるような生成物を与えず原料を回収した。

3,3-Dimethyl-2-phenyl 誘導体は $>C=N-$ がフェニル基と共役した構造を持ちフェニル核の静電効果によりその塩基性が低下していることが付加しない主な原因であろう。Ib,c より得られた生成物のうち IIb と IIc との構造は元素分析および赤外線吸収 (IR), 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル結果より Table I に示したように末端ビニル化合物であると決定した。また Ib,c よりはそのほかに元素分析と IR(Nujol) の知見から判断してそれぞれ IVb, IIIc で表わされる化合物を得たが、これらはピリジニウム塩が加水分解を受けて生成したもの (IVb) と加水分解を受けたのち異性化してできたもの (IIIc) と推定した。

ところで前記のように 3,3-dimethyl-2-phenyl-3H-indole は *p*-chlorobenzoyl chloride を付加しないがそのほか benzoyl chloride なども付加しない。しかし Na_2CO_3 水溶液中で benzoyl chloride を働かせると 1-benzoyl-3,3-dimethyl-2-phenyl-indolin-2-ol (V) が得られると Leuchs は報告している。⁴⁾ Table I に示した閉環体 IVb および開環体 IIIc で表わされる生成物是对應する 3H-indole をベンゼン中で *p*-chlorobenzoyl chloride と反応させたあとアルカリ性で加水分解しても得られることから、Leuchs らの得た付加体 (V) も IIIc 型の開環体で

1) 第 2 報: 高山和男, 原野一誠, 田口胤三, 薬誌, 94, 540 (1974).

2) Location: Katakasu, Higashiku, Fukuoka; a) Present address: Sankyo Co., Ltd., Hiromachi 1-2-58, Shinagawaku, Tokyo; b) 照会は当人へ.

3) H. Leuchs, A. Schlotzer, *Chem. Ber.*, 67, 1572 (1934).

4) H. Leuchs, A. Heller, A. Hoffmann, *Chem. Ber.*, 62, 877 (1929).

TABLE I. Pyrolysis of 2,3,3-Trisubstituted 3H-Indole(A)-*p*-chlorobenzoyl Chloride (B) Adduct in Pyridine

Adduct	Reactants (mole)		Reaction time (hr)	Yield (%)		
	A	B		II	III	IV
Ia	0.0036	0.03	10	—	—	—
Ib	0.0040	0.0051	20	2.2	—	13 ^{a)}
Ic	0.0062	0.0085	12.5	7.8	21	—

a) Geometrically isomeric composition is not clear.

TABLE II. Properties of Products listed in Table I

Product	mp (°C)	Appearance	Formula	m/e (M ⁺)	Analysis Calcd. (Found)			IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) ppm
					C	H	N		
IIb	110—111	colorless prisms (methanol)	C ₂₃ H ₁₈ ONCl	—	76.76 (76.52)	5.04 5.22	3.89 3.80	1670(>NCO-)	1.86 (s, CH ₃) 4.52, 4.66 (ABq, ^{a)} CH ₂)
IVb	128—130	colorless prisms (methanol)	C ₂₃ H ₂₀ O ₂ NCl	377	73.10 (73.15)	5.33 5.32	3.70 3.77	3460(-OH) 1620(>NCO-)	—
IIc	105—107	light yellow prisms (methanol)	C ₁₈ H ₁₆ ONCl	—	72.60 (72.47)	5.41 5.65	4.70 4.75	1660(>NCO-)	1.45(s, 2CH ₃) 4.60, 4.69 (ABq, ^{b)} CH ₂)
IIIc	173—175	colorless needles (ethanol)	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ NCl	—	68.46 (68.40)	5.74 5.58	4.43 4.57	3220(>NH) 1705(>CO) 1645(>NCO-)	—

a, b) coupling constant: 2.2 Hz

TABLE III. IR Data of IVb, IIIc and V

Sampling state	IVb	IIIc	V
KBr	3460 w (-OH)	3220 vs (>NH)	3320 s (>NH)
	1620 vs (>NCO-)	1705 vs (>CO)	1672 vs (>CO)
		1645 vs (>NCO-)	1650 vs (>NCO-)
CHCl ₃	3480 w (-OH)	{3440 w (>NH, OH) 3400 sh}	3440 w (>NH or -OH)
	1620 vs (>NCO-)	{1700 vs (>CO) 1680 vs (>NCO-)}	1680—1670 broad vs (>CO, >NCO-)

abbreviation used: w: weak, s: strong, vs: very strong, sh: shoulder

Fig. 1. NMR Spectra of IVb, IIIc, V and VIII

—: Measured just after dissolving compounds in CDCl_3 using TMS as an internal standard.
: Measured after leaving the same sample of IVb for 4 days at room temperature.
 The values in parenthesis show the relative integrated intensities. The peaks asterisked disappeared with D_2O -exchange.

ある可能性もある。

さて先述したように Nujol で測定した IR の知見からは IVb, IIIc 共に単一な構造をもつ化合物としてその構造が推定されたが、その NMR スペクトルおよび CHCl_3 溶液中で測定した IR スペクトルはそれが単一物質としては説明できない興味あるデータを示し溶液中では異なる構造において平衡状態にあることを暗示した。これと同様に前述の Leuchs らの得た mp 138° (追試によると mp $140.5\text{--}142^\circ$) の結晶もスペクトル上同様の現象を示し、Leuchs らの提出した V の構造には疑問が持たれた。それぞれの IR スペクトルの結果を Table III, NMR スペクトルを Fig. 1 に示すがこのスペクトル結果を細かく解析すると次のことがわかる。

i) IR スペクトルについて

IIIc および V の IR スペクトル (KBr) は結晶状態では明らかに 2 個のカルボニル基による吸収と $>\text{NH}$ 領域に鋭い吸収を示し、Chart 1 に示す開環構造 B をとっていることを示唆する。しかし溶液状態 (CHCl_3) では後者の吸収は弱くなり閉環構造 A との平衡に達することを暗示する。次に IVb についてはその幾何異性についてははっきりしないが、その IR スペクトル (KBr) は IIIc, V の場合とは異なり結晶状態では $>\text{NCO}$ および $-\text{OH}$ によると考えられる。

吸収を一個ずつ示すだけで閉環構造 A をとっていることを示唆する。

溶液状態 (CHCl_3) でも結晶状態と類似したスペクトルを示すが、 CHCl_3 に溶かして数日間放置後測定すると IIIc, V の場合と同様に 2 個のカルボニル基の吸収、さらに $-\text{OH}$ 以外に $>\text{NH}$ によると考えられる吸収を示すようになる。すなわち開環構造 B との平衡に達することを暗示する。

ii) NMR スペクトルについて

IVb, IIIc, V はいずれも NMR スペクトル上閉環体 (A) および開環体 (B) の混合物として解釈できる。Fig. 1 にはそれぞれの場合について測定資料調製直後のスペクトルを実線で示した。IVb を例にとると資料調製直後のスペクトルにおいて 1.23, 1.81 ppm の 2 本の主ピークのほか 1.97 および 2.19 ppm に 2 本の小さなシグナルが観測できる。後者の 2 つのピークは時間の経過に伴ってしだいにその強度を増し、4 日後のスペクトル (点線で示した) では強度比が前者と逆転しそれに伴って 5.20 ppm のシグナルもしだいに弱くなり平衡に達する。したがって 1.23 および 1.81 ppm の 2 本のピークは閉環体、1.97 および 2.19 ppm の 2 本のピークは開環体のそれぞれの 2 個のメチル基に帰属できる。帰属の詳細については Fig. 1 に示したとおりである。その際閉環体 (IVb) において 3 位のメチル基に帰属できるとしたピーク (1.81 ppm) がわずかに分裂 (1.79 ppm) しているが、この分裂は 2 位のメチル基と 3 位のフェニル基との間の幾何異性体の存在によって現われたものとして説明できる。すなわち 3 位のフェニル基に対して 2 位のメチル基がシスの場合には 1.23 ppm に、トランスの場合には 1.79 ppm に共鳴し、後者のシグナルに 3 位のメチル基のシグナルが重なったものと考えられる。この場合両異性体間のメチルシグナルの化学シフトの差が 0.56 ppm と大きいのは 2 位のフェニル基のシャヘイ効果によると考えることができよう。

ところで V の場合閉環体の 3 位のジメチル基の一方のメチル基 (0.88 ppm) が他のメチル基 (1.51 ppm) にくらべ 0.63 ppm とかなり高磁場にシフトしているがこれは 2 位にあるフェニル基がそれとシスの関係にある 3-

TABLE IV. Properties of VIb and VIc

Compound	mp (°C)	Appearance	Formula	Analysis			IR ν_{max}^{NaJol} cm ⁻¹	NMR (CDCl ₃) ppm
				C	H	N		
VIb	235—236	colorless prisms (benzene- <i>n</i> -hexane)	C ₂₃ H ₂₂ O ₂ NCl	72.71 (72.61)	5.83 5.90	3.68 3.69	3360(>NH), 3180(-OH), 1660(>NCO-)	{ 1.13(d, ^a CH ₃), 1.55(s, CH ₃), 2.08(s, OH), 4.85(q, ^a CH), 9.68(s, ^b NH)
VIc	182—183	colorless needles (benzene- <i>n</i> -hexane)	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ NCl	68.02 (68.21)	6.34 6.42	4.40 4.47	3380(>NH), 3180(-OH), 1640(>NCO-)	{ 1.03(d, ^a CH ₃), 1.35(s, CH ₃), 1.43(s, CH ₃), 2.58(s, ^a OH), 3.87(q, ^a CH), 10.96(s, ^b NH)

a, c) coupling constant: 6 Hz

b, d) these peaks disappeared with D₂O-exchange

メチル基をしゃへいしているためと考えられる。⁵⁾ これはさきの IVb の場合の結果とよくつじつまが合い IVb の NMR スペクトルの解釈の際幾何異性体の存在によるものとした帰属と相容れるものと思われる。

以上のことから著者の得た IVb, IIIc および V は結晶状態では単一の構造として(幾何異性は別として), 溶液中では

Chart 1

Chart 1 に示すごとく 2 種の構造の平衡混合物として存在するのではないかと推論した。またもし IVb が結晶状態と同様溶液中でも閉環構造 (A) であるとすれば 2,4-dinitrophenyl hydrazone (H₃PO₄-EtOH 溶液中) を生成しないはずであるが事実は生成するし, また acetic-anhydride-pyridine によるアセチル化を受けるはずであるが受けにくいなど (V も同様) 化学的知見からも上記の互変異性を支持する。さらに構造を検討するため IVb および IIIc を EtOH 中室温で NaBH₄ により還元したところ, それぞれ相当するアルコール体 VIb および VIc を与えた。還元生成物の物理恒数を Table IV に示す。還元生成物の構造は元素分析, IR, NMR 各スペクトルより決定した。これらの結果は IVb および IIIc が溶液中で閉環体 (A) と開環体 (B) の平衡混合物として

Chart 2

5) P.L. Southwick, J.A. Fitzgerald, G.E. Milliman, *Tetrahedron Letters*, 1965, 1247.

存在するというさきの推論を支持する。

以上のことから結晶状態では IVb は閉環した 1-(*p*-chlorobenzoyl)-2,3-dimethyl-3-phenylindolin-2-ol であり, IIIc および V の構造はそれぞれ開環した 3-[2'-(*p*-chlorobenzoylanilino)]-3-methyl-2-butanone および 2-(*o*-benzoylanilino)-2-methylpropiofenone であると決定した。

これまで述べてきた溶液中における互変異性は二置換体, たとえば 1-(*p*-chlorobenzoyl)-3,3-dimethylindolin-2-ol の場合などでは観察されず三置換体特有の現象と考えられるがその理由については明らかではない。

この研究の途中, 上記の構造に関連づけるため 1-benzoyl-3,3-dimethyl-2-phenylindoline (VII) の合成の必要に迫られた。そのため Leuchs 等の方法に従ってその合成³⁾ (Chart 2) を試みたところ, 実際に得られる生成物は NMR スペクトル (Fig. 1 の VIII) からわかるように 2 位と 3 位の置換基が入れかわった 1-benzoyl-2,3-dimethyl-3-phenylindoline (VIII) であった。これは中間体として生成する indoline cation がベンゼン分子を攻撃する前に Wagner-Meerwein 型の転位反応が起きているためと考えられる。

実験の部

融点はすべて未補正值。IR スペクトルは日本分光 DS-301 型赤外分光々度計で測定。マスペクトルは日本電子 01-SG 型高分解能質量分析計で測定。NMR スペクトルは日本電子 C-60H 型高分解能核磁気共鳴分光器により TMS を内部標準として測定。

四級塩のピリジン中での熱分解反応 (一般法) 30 ml の乾燥ピリジン中に 2,3-dimethyl-3-phenyl-3H-indole 0.90 g (0.0040 mole) および *p*-chlorobenzoyl chloride 0.9 g (0.0051 mole) を加温・溶解し, そのまま TLC 上でもはや変化が認められなくなるまで還流・煮沸した (約 20 時間)。冷後減圧下で溶媒を留去し, 残留物はベンゼンを展開溶媒としてシリカゲルカラムで分離・精製して 2 種の結晶 IIIb 32 mg, IVb 193 mg を得た。

他の 3H-indole 誘導体の場合は Table I 参照。

IVb の NaBH₄ による還元 IVb 50 mg (0.00013 mole), NaBH₄ 20 mg (0.00053 mole) をエタノール 6 ml に溶解し室温で 4 時間攪拌する。反応終了後水を加えて過剰の NaBH₄ を分解し, 減圧下で溶媒留去, 生じた沈殿をろ取しベンゼン-*n*-ヘキサンより再結晶して 3-[2'-(*p*-chlorobenzoylanilino)]-3-phenyl-2-butanol (VIb) 30 mg を得た。

IIIc の NaBH₄ による還元 IIIc 150 mg (0.00048 mole), NaBH₄ 25 mg (0.00066 mole) をエタノール 20 ml に溶解し室温で一晩攪拌する。反応終了後常法どおり処理して 3-[2'-(*p*-chlorobenzoylanilino)]-3-methyl-2-butanol (VIc) 82 mg を得た。

IVb の 2,4-Dinitrophenylhydrazone IVb 37 mg をエタノール 5 ml に溶解し, 5% 2,4-dinitrophenylhydrazine の磷酸-エタノール溶液 1 ml を加え水浴上で 10 分間煮沸する。冷後, 生じた黄色の結晶をろ取し酢酸エチルより再結晶して mp 223—224° のヒドラゾン 26 mg (47.6%) を得た。Anal. Calcd. C₂₉H₂₄O₅N₅Cl: C, 62.42; H, 4.33; N, 12.55. Found: C, 62.40; H, 4.38; N, 12.32.

謝辞 本研究にあたり元素分析, IR および NMR 測定を担当された本学分析室の皆様へ深く感謝致します。